



НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

© Э.К. Айламазян, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, И.Ю. Коган, М.И. Ярмолинская, А.А. Цыпурдеева, В.Р. Родичкина, И.М. Кветной

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 8–15. doi: 10.17816/JOWD6638-15

Поступила в редакцию: 03.04.2017

Принята к печати: 15.05.2017

■ **Введение.** Применение современных методов оценки морфофункционального состояния эндометрия для верификации и изучения экспрессии половых стероидных гормонов, провоспалительных маркеров и маркеров ангиогенеза с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии позволит объективно изучить исследуемые маркеры в патогенезе эндометриальной дисфункции. **Цель исследования** заключалась в оценке экспрессии рецепторов ER и PR в гистогенетических структурах эндометрия у пациенток с эндометриальной дисфункцией. **Материал и методы.** Для проведения иммунофлуоресцентной конфокальной лазерной сканирующей микроскопии применяли биоптаты эндометрия, полученные с помощью пайпель-биопсии или соскоба из полости матки. Для иммуногистохимического анализа допустимо использование как криостатного материала, так и парафиновых блоков. В качестве первичных антител использовали моноклональные антитела к ER (1 : 60, Dako, Дания) и PR (1 : 50, Dako, Дания), в качестве вторичных — антитела, конъюгированные с флуорохромом Alexa Fluor 647 (1 : 1000, Abcam, Англия). Для окрашивания ядер клеток применяли Hoechst 33258 (Sigma, США). **Результаты.** Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия позволяет провести качественную и количественную оценку исследуемых маркеров в разных структурах эндометрия.

■ **Ключевые слова:** конфокальная лазерная сканирующая микроскопия; секреторная трансформация эндометрия; гиперплазия эндометрия; рецепторы эстрогена и прогестерона.

NEW APPROACHES TO THE ESTIMATION OF ENDOMETRIAL DYSFUNCTION

© E.K. Aylamazyan, G.Kh. Tolibova, T.G. Tral, I.Y. Kogan, M.I. Yarmolinskaya, A.A. Tsyurdeeva, V.R. Rodichkina, I.M. Kvetnoy

FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women’s Diseases. 2017;66(3):8-15. doi: 10.17816/JOWD6638-15

Received: 03.04.2017

Accepted: 15.05.2017

■ **Introduction.** The application of modern methods for assessing the morphofunctional state of the endometrium to verify and study the expression of sex steroid hormones, proinflammatory markers and markers of angiogenesis using confocal laser scanning microscopy will allow an objective study of the role of studied markers in the pathogenesis of the endometrial dysfunction. **The aim** of the study was to evaluate the expression of ER and PR receptors in endometrium in patients with endometrial dysfunction. **Material and methods.** Endometrial biopsy specimens obtained with the aid of a pile-biopsy or a scraping from the uterine cavity are used to conduct the method of immunofluorescent confocal laser scanning microscopy. It is possible to use both cryostat material and paraffin blocks to provide the immunohistochemical analysis. Monoclonal antibodies to ER (1 : 60, Dako, Denmark) and PR (1 : 50, Dako, Denmark) are used as primary antibodies, antibodies conjugated with fluorochrome Alexa Fluor 647 (1 : 1000, Abcam, England) are used as secondary antibodies. Hoechst 33258 (Sigma, USA) is used for staining of cell nuclei. **Results.** A method of confocal laser scanning microscopy makes it possible to conduct qualitative and quantitative evaluation of the studied markers in different structures of the endometrium.

■ **Keywords:** confocal laser scanning microscopy; a secretory transformation of the endometrium; endometrial hyperplasia; receptors of estrogen and progesterone.

Показатель рождаемости является главным интегральным критерием социально-экономического благополучия государства. Несмотря на положительную динамику демографических

показателей в Российской Федерации, проблема бесплодия остается одной из главных аспектов современной гинекологий. В последнее десятилетие наметилась тенденция к поздней

реализации репродуктивной функции у женщин, которая становится главным вызовом современному обществу, поскольку доказано, что у женщин с возрастом отмечается высокая встречаемость как соматической, так и гинекологической патологии. Следует отметить, что бесплодие является коморбидным состоянием, когда совокупность нескольких факторов формирует показания для применения методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Общеизвестно, что лидирующее место в структуре гинекологических заболеваний занимают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), миома матки и эндометриоз, приводя к опосредованному и/или непосредственному влиянию заболевания на репродуктивную функцию женщины.

Эндометрий является «зеркалом», отражающим патологические процессы в органах малого таза, и частота встречаемости нарушения морфофункционального состояния эндометрия при бесплодии, ассоциированном с ВЗОМТ, наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) и миомой матки, довольно высока. Кроме этого в диагностике эндометриальной дисфункции решающее значение приобретают методы оценки патологических изменений. Внедрение иммуногистохимического метода исследования в гинекологическую практику позволило расширить понимание патогенеза заболеваний многих репродуктивных органов.

Результаты наших многолетних исследований показали, что у пациенток с бесплодием, ассоциированным с ВЗОМТ, у пациенток с НГЭ и пациенток с миомой матки имеет место общность морфологических проявлений патологии эндометрия, в том числе нарушение секреторной трансформации, связанное с хроническим воспалительным процессом в эндометрии [1, 2].

Внедрение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в клиническую практику, наряду с общепринятыми методиками, позволит оценить значение половых стероидных гормонов, провоспалительных маркеров, маркеров молекул клеточной адгезии и других биологически активных веществ в патогенезе эндометриальной дисфункции.

Материал и методы исследования

Биоптаты эндометрия были получены от пациенток с бесплодием, ассоциированным с ВЗОМТ, от пациенток с бесплодием, ассоци-

рованным с НГЭ, и пациенток с неэффективными циклами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Образцы эндометрия обезвоживали в 10 % нейтральном забуференном растворе формалина (рН 7.2), проводка материала осуществлялась с помощью станции автоматической проводки материала и станции заливки Leica (Германия). Изготовленные на микротоме парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma, Япония). Инкубацию с первичными антителами к ER (1 : 60, Dako, Дания) производили во влажной камере в течение 30 минут при комнатной температуре, к PR (1 : 50, Dako, Дания) — в течение часа при температуре 37 °С. Далее срезы инкубировали с вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом Alexa Fluor 647 (1 : 1000, Abcam, Англия), при комнатной температуре в течение получаса в темноте. Ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 (Sigma, США) в течение 1 минуты. Готовые препараты заключали под покровные стекла в монтирующую среду Dako Fluorescent Mounting Medium (Dako, США). Трехмерную визуализацию срезов образцов осуществляли с помощью конфокального микроскопа FluoView 1000 (Olympus, Япония) при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. Для верификации экспрессии исследуемых маркеров использовали лазеры с длиной волны 650, 500 и 405 нм. Срезы толщиной 120 мкм сканировали послойно с шагом 1,5–2 мкм. Реконструкция трехмерного изображения ткани проводилась в программе Imaris (Bitplane, Switzerland).

Результаты исследования и их обсуждение

В последние годы конфокальная лазерная сканирующая микроскопия активно внедряется в клиническую практику в таких областях медицины, как дерматология, гастроэнтерология, офтальмология, гинекология и др. Метод конфокальной микроскопии был разработан для преодоления одного из недостатков обычного светового микроскопа — наличия внефокусных лучей, которые снижают контраст изображения.

Первый патент на конфокальный микроскоп был получен М. Мински в 1957 г. В течение длительного времени конфокальные микроскопы существовали в виде экспериментальных образцов, и только в середине 80-х начался серийный выпуск этих приборов такими фирмами, как BioRad, Zeiss, Leica, Nikon, Olympus. В современных приборах в качестве источников света

широко используются лазеры, обладающие высокой интенсивностью и монохроматичностью излучения. Поэтому сейчас такие приборы называют конфокальными лазерными сканирующими микроскопами (КЛСМ). Для управления системой формирования и хранения изображений, а также обработки результатов применяются компьютеры. Основные характеристики КЛСМ подробно описаны в статьях и руководствах по конфокальной лазерной сканирующей микроскопии [3–5].

КЛСМ позволяет получить изображение с объекта толщиной от 1,3 мкм. Благодаря возможности сканирования серии оптических срезов можно провести объемную реконструкцию объекта и получить его трехмерное изображение, не используя трудоемкую методику изготовления и фотографирования серийных гистологических срезов.

Современные конфокальные микроскопы могут работать в мультиспектральном режиме, при котором можно получать изображение одного и того же объекта, окрашенного несколькими красителями в разных спектральных областях. Типичным и наиболее распространенным применением мультиспектрального режима работы КЛСМ является исследование в клетке или ткани колокализации двух и более веществ, например белков.

В наших исследованиях мы изучали локализацию рецепторов эстрогена и прогестерона с помощью непрямого иммуногистохимического метода, визуализация проводилась с использованием вторичных антител, конъюгированных с флуорохромом. Такое исследование позволяет понять, существует ли причинно-следственная связь между выявляемыми белками. Кроме того, в случае существенной толщины среза при анализе с помощью обычного светового микроскопа трудно корректно определить локализацию выявляемых белков в объеме.

Исследования, проведенные в НИИ АГиР им. Д.О. Отта, показали высокую диагностическую значимость данного метода при изучении репаративных процессов в зоне послеоперационного рубца после кесарева сечения, при оценке экспрессии фактора роста нервов в очагах эндометриоидных гетеротопий, а также при изучении эндометриальной дисфункции у пациенток с бесплодием [2, 6, 7].

В статье представлены основные результаты осуществленных нами исследований эндометриальной дисфункции у пациенток с наруше-

нием репродуктивной функции, ассоциированной с ВЗОМТ, у пациенток с бесплодием, ассоциированным с НГЭ, и пациенток с неэффективными циклами ЭКО.

Одним из ключевых механизмов эндометриальной дисфункции является нарушение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона на фоне хронического воспаления в эндометрии. Однако особая роль в патологии репродуктивной функции принадлежит не самому воспалительному процессу в слизистой оболочке тела матки, а его непосредственному или опосредованному патологическому влиянию на рецепторный статус эндометрия. Именно рецепторный дисбаланс является детерминантой нарушения репродуктивной функции.

Ранее было показано, что наиболее диагностически значимым периодом исследования эндометрия является средняя стадия фазы секреции, поэтому оценка экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при эндометриальной дисфункции была проведена именно в период «окна имплантации». Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в зависимости от фазы цикла эндометрия подробно представлено в книге «Молекулярная морфология», в главе, посвященной молекулярным аспектам эндометриальной дисфункции [8].

Нами было показано, что у здоровых пациенток, имеющих нормальный овариальный цикл, с началом средней стадии фазы секреции экспрессия рецепторов ER в железах и строме эндометрия начинает повышаться (до 35–40 %) и носит неравномерный характер распределения. При этом экспрессия рецепторов PR в эпителии желез снижается и может достигать нулевых значений, однако в строме эндометрия экспрессия характеризуется максимальными значениями (100 %) и равномерным распределением рецепторов (рис. 1, *a, b*).

У пациенток с бесплодием, ассоциированным с ВЗОМТ и с НГЭ на фоне высокой частоты встречаемости хронического эндометрита, отмечается нарушение секреторной трансформации эндометрия в период «окна имплантации». Воспалительные изменения в органах малого таза приводят к нарушению морфофункционального состояния эндометрия и рецепторному дисбалансу (рис. 1, *c*). На фоне локальной воспалительной реакции в эндометрии происходит нарушение соотношения рецепторов ER

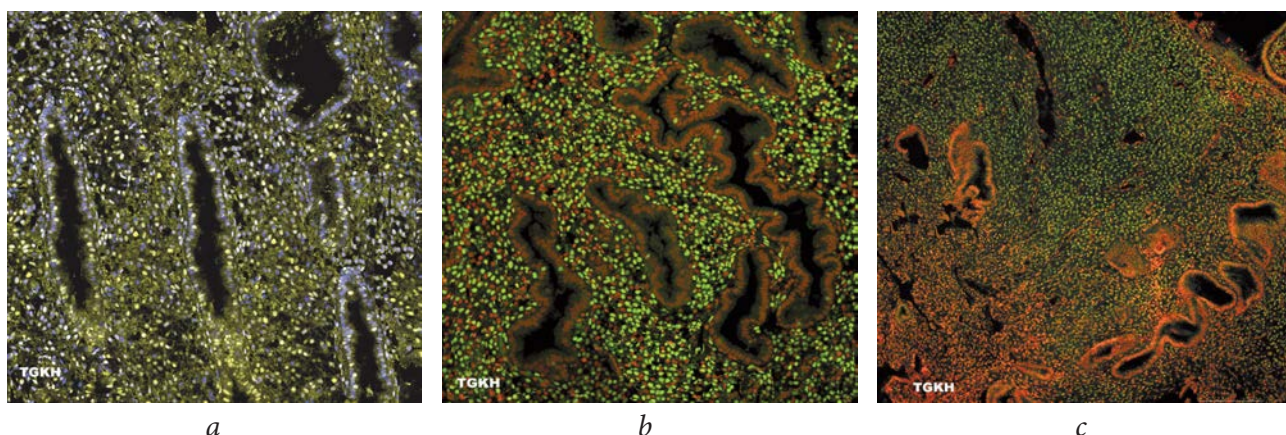


Рис. 1. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: *a* — неравномерное распределение экспрессии ER (желтая флуоресценция) в строме эндометрия, в железистом компоненте экспрессия снижена до 0; *b* — равномерное распределение экспрессии PR (зеленая флуоресценция) в строме эндометрия, в железистом компоненте экспрессия снижена до 0; *c* — снижение экспрессии рецепторов PR при хроническом эндометрите. Для окраски ядер использовали Hoechst: *a* — синяя флуоресценция; *b, c* — красная флуоресценция. $\times 200$

Fig. 1. Confocal laser scanning microscopy: *a* — the uneven distribution of ER expression (yellow fluorescence) in the endometrial stroma, the expression is reduced to 0 in the glandular component; *b* — a uniform distribution of PR expression (green fluorescence) in the endometrial stroma, the expression is reduced to 0 in the glandular component; *c* — a decrease of the PR receptor expression in the pathology of chronic endometritis. Hoechst staining was used to detect the nuclei: *a* — blue fluorescence; *b, c* — red fluorescence. Magnification $\times 200$

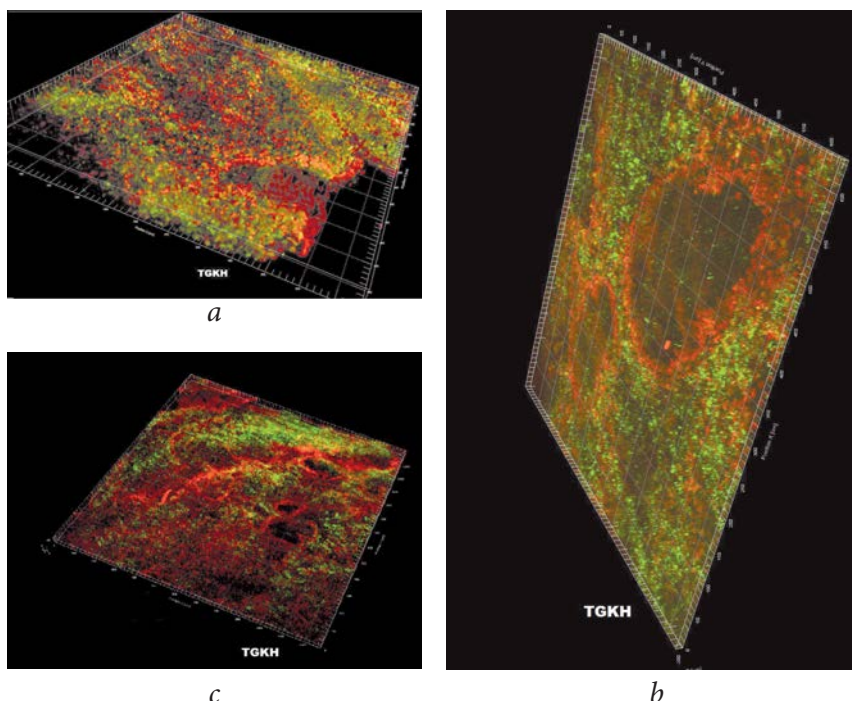


Рис. 2. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: *a, b* — неравномерное распределение и снижение экспрессии PR (зеленое окрашивание) в эндометрии у пациенток с бесплодием, ассоциированным с НГЭ; *c* — неравномерное снижение экспрессии PR в зоне фибропластических изменений стромы. 3D-реконструкция. Для окраски ядер использовали Hoechst (красная флуоресценция). $\times 200$

Fig. 2. Confocal laser scanning microscopy: *a, b* — uneven distribution and decrease of the PR expression (green staining) in the endometrium of patients with infertility associated with EGE; *c* — uneven decrease of the PR expression in the area of fibroplastic transformation of the stroma. Hoechst staining was used to detect the nuclei (red fluorescence). 3D reconstruction. Magnification $\times 200$

и PR в строме эндометрия. Следует отметить, что хронический воспалительный процесс способствует гиперпластической трансформации эндометрия (рис. 2).

Гиперпластическая трансформация эндометрия под влиянием абсолютной и относительной гиперэстрогемии у пациенток с нарушением репродуктивной функции служит одним

из факторов бесплодия. Нарушение синхронизации эстрогена и прогестерона приводит к дисбалансу половых стероидов, что служит причиной гиперпластических и пролиферативных процессов в эндометрии, наличие которых повышает риск возникновения онкологических трансформаций в репродуктивных органах у женщин разных возрастных групп [9, 10].

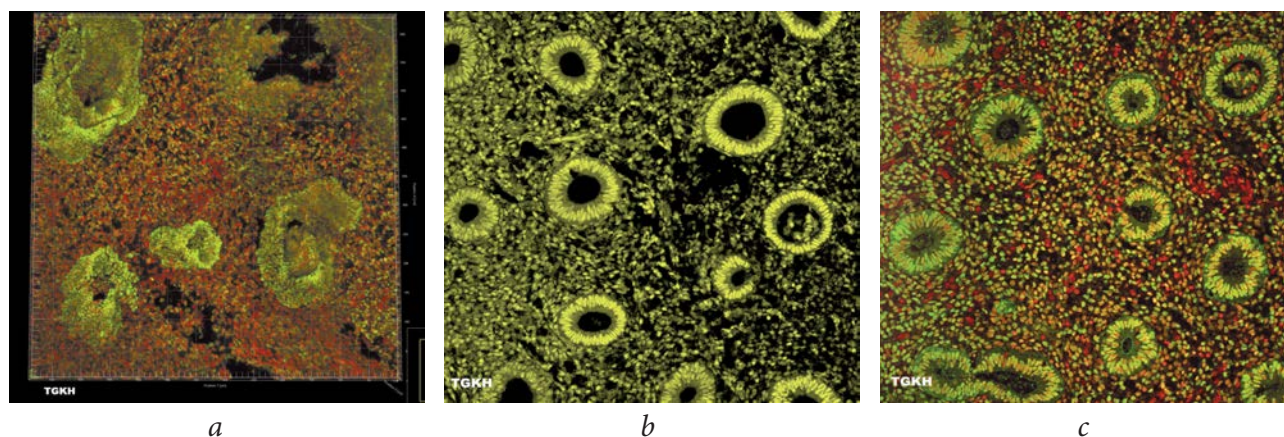


Рис. 3. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия. Неравномерное распределение экспрессии PR (зеленая флуоресценция) в строме эндометрия при гиперплазии эндометрия: *a* — при увеличении $\times 200$, 3D-реконструкция; *b, c* — при увеличении $\times 200$. Для окраски ядер использовали Hoechst (красная флуоресценция)

Fig. 3. Confocal laser scanning microscopy. The uneven distribution of the PR expression (green fluorescence) in the endometrial stroma with endometrial hyperplasia: *a* – magnification $\times 200$; 3D reconstruction; *b, c* – magnification $\times 200$. Hoechst staining was used to detect the nuclei (red fluorescence)

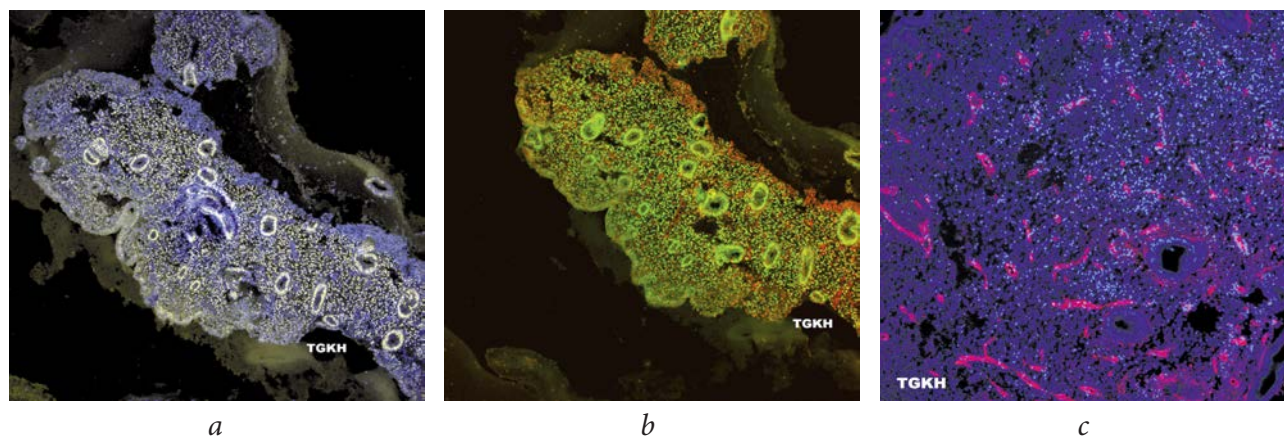


Рис. 4. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: *a, b* — экспрессия рецепторов ER (желтая флуоресценция), PR (зеленая флуоресценция) в железах и стромальном компоненте эндометрия у пациенток с неэффективными циклами ЭКО (гипопластичный эндометрий); *c* — экспрессия CD34⁺ в гипопластичном эндометрии. Для окраски ядер использовали Hoechst: *a, c* — синяя флуоресценция, *b* — красная флуоресценция. $\times 100$

Fig. 4. Confocal laser scanning microscopy: *a, b* – the expression of ER (yellow fluorescence) and PR (green fluorescence) in the glands and stromal component of the hypoplastic endometrium in patients with ineffective cycles of IVF; *c* – the expression of CD34⁺ in the hypoplastic endometrium. Hoechst staining was used to detect the nuclei: *a, c* – blue fluorescence; *b* – red fluorescence. Magnification $\times 100$

При гиперплазии эндометрия экспрессия рецепторов ER и PR в гистогенетических структурах эндометрия характеризуется неравномерным распределением и высокими цифрами экспрессии обоих маркеров 80–100 % (рис. 3). Известно, что эстрадиол усиливает синтез собственных рецепторов, рецепторов прогестерона и рецепторов андрогенов. Андрогены могут усиливать синтез собственных рецепторов. Прогестерон не только не усиливает синтез собственных рецепторов, но и подавляет их,

также подавляет и синтез рецепторов эстрадиола [11–15].

Обратной стороной гиперпластической трансформации эндометрия является его гипоплазия (рис. 4). В настоящее время нет единого мнения о причинах гипоплазии эндометрия. В то же время следует отметить, что гипопластический эндометрий или атрофический эндометрий может быть следствием хронического эндометрита, что было подробно описано еще К.П. Улезко-Строгановой в 1926 г. По мнению

автора, причинами атрофического эндометрия является расстройство кровоснабжения и рубцующаяся межжелезистая соединительная ткань [16].

Морфологические особенности гипопластического эндометрия выражаются в недостаточном формировании железистого аппарата эндометрия и изменениях в маточном кровотоке, а также снижении экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и патологии ангиогенеза, что крайне негативно влияет на рецептивность эндометрия [17].

В исследовании Е.Ю. Волковой (2014) показано, что формирование «тонкого» эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции ассоциировано с высокой частотой ранее перенесенных хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, невынашиванием беременности и внутриматочными вмешательствами. Показано, что иммуноморфологическая картина «тонкого» эндометрия в большинстве случаев характеризуется остаточными явлениями хронического эндометрита и изменением имплантационных свойств эндометрия [18].

Таким образом, разработка и внедрение новых перспективных методов диагностики морфофункционального состояния эндометрия является одним из важных факторов, способствующих более детальному изучению процессов, детерминирующих имплантацию и формирование плаценты на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. Оценка экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов у пациенток с бесплодием, ассоциированным с ВЗОМТ, НГЭ, миомой матки и неэффективными циклами ЭКО, а также с гиперпластическими процессами, служит качественной характеристикой процессов трансформации эндометрия.

Своевременная ранняя диагностика патологических изменений в органах малого таза с учетом объективных данных лабораторных методов исследования, включая КЛСМ, позволит провести адекватную этиопатогенетическую терапию, нацеленную на сохранение и восстановление репродуктивной функции.

В заключение стоит отметить, что, несмотря на несомненные преимущества применения конфокальной микроскопии в клинической практике, в проведении подобных исследований существуют определенные сложности, сопряженные с высокой стоимостью оборудования и его эксплуатации, а также невозмож-

ностью повторного исследования в связи с нестабильностью флуорохромов.

Литература

1. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., и др. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – № 6. – С. 17–25. [Ailamazyan EK, Tolibova GK, Tral TG, et al. Clinical and morphological determinants of infertility associated with inflammatory diseases of the pelvic organs. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;(6):17-25. (In Russ.)]
2. Толибова Г.Х. Сравнительная оценка морфологических критериев эндометриальной дисфункции у пациенток с первичным бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями малого таза, наружным генитальным эндометриозом и миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – № 6. – С. 52–60. [Tolibova GK. Comparative evaluation of morphological criteria of endometrial dysfunction in patients with infertility associated with pelvic inflammatory disease, external genital endometriosis and uterine myoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;(6):52-60. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD65652-60.
3. Штейн Г.И. Руководство по конфокальной микроскопии. – СПб.: ИИЦ РАН, 2007. [Shtejn GI. *Rukovodstvo po konfokal'noj mikroskopii*. Saint Petersburg: INC RAN; 2007. (In Russ.)]
4. Лукашева Н.Н., Ткаченко С.Б., Поткаев Н.Н., и др. Прижизненная отражательная конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: история создания, принцип работы, возможности применения в дерматологии // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 5. – С. 10–15. [Lukasheva NN, Tkachenko SB, Potkaev NN, et al. Prizhiznennaja otrazhatel'naja konfokal'naja lazernaja skanirujushhaja mikroskopija: istorija sozdanija, princip raboty, vozmozhnosti primeneniya v dermatologii. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija*. 2008;(5):10-5. (In Russ.)]
5. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О., и др. Нейроиммуноэндокринные межклеточные взаимодействия в норме и при патологии. Образцы конфокальной микроскопии: Атлас. – М.: ШИКО, 2015. – 160 с. [Pal'cev MA, Kvetnoj IM, Poljakova VO, et al. Neiroimmunoendokrinnye mezhkletochnye vzaimodejstvija v norme i pri patologii. *Obrazcy konfokal'noj mikroskopii: Atlas*. Moscow: ShIKO; 2015. 160 p. (In Russ.)]
6. Андреева В.Ю. Оптимизация репаративных процессов в миометрии после кесарева сечения (клинико-экспериментальное исследование): автореф.

- дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2016. [Andreeva VJu. Optimizacija reparativnyh processov v miometrii posle kesareva sechenija (kliniko-jekspierimental'noe issledovanie). [dissertation] Saint Petersburg; 2016. (In Russ.)]
7. Ефименко Т.О. Клинико-лабораторные детерминанты эффективности комбинированного лечения хронической тазовой боли при различных формах генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2016. [Efimenko TO. Kliniko-laboratornye determinanty jeffektivnosti kombinirovannogo lechenija hronicheskoy tazovoj boli pri razlichnyh formah genital'nogo jendometrijoza. [dissertation] Saint Petersburg; 2016. (In Russ.)]
 8. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., и др. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции. Методологические и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии. Молекулярная морфология. – М.: ШИКО, 2015. – С. 239–252. [Tolibova GH, TraI' TG, Kogan IJu, et al. Molekuljarnye aspekty jendometrial'noj disfunkcii. Metodologicheskie i prikladnye aspekty nejroimmunojendokrinologii. Molekuljarnaja morfologija. Moscow: ShIKO; 2015. P. 239-252. (In Russ.)]
 9. Шешукова Н.А., Макаров О.И., Фомина М.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 16–21. [Sheshukova NA, Makarov OI, Fomina MN. Giperplasticheskie processy jendometrija: jetiopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;(4):16-21. (In Russ.)]
 10. Craig AM, Hou JY, Goldberg GL, Kuo D. Angiogenesis and its modulation in the pathophysiology and treatment of endometrial carcinoma. *Oncol Rev*. 2011;5:43-48. doi: 10.4081/oncol.2011.43.
 11. Bouchard P, Marraoui J, Massai MR, et al. Immunocytochemical localization of oestradiol and progesterone receptors in human endometrium: a tool to assess endometrial maturation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1991;5(1):107-15. doi: 10.1016/S0950-3552(05)80073-2.
 12. Fung HY, Wong YL, Wong FW, Rogers MS. Study of oestrogen and progesterone receptors in normal human endometrium during the menstrual cycle by immunocytochemical analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;38(3):186-90. doi: 10.1159/000292476.
 13. Snijders MP, de Goeij AF, Debets-Te Baerts MJ, et al. Immunocytochemical analysis of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause. *J Reprod Fertil*. 1992;94(2):363-71. doi: 10.1530/jrf.0.0940363.
 14. Mertens HJ, Heineman MJ, Theunissen PH, et al. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;98(1):58-65. doi: 10.1016/S0301-2115(00)00554-6.
 15. Смирнов А.Н. Молекулярная биология прогестерона // Рос. хим. журн. – 2005. – № 1. – С. 64–74. [Smirnov AN. Molekuljarnaja biologija progesterona. *Ros him zhurn*. 2005;(1):64-74. (In Russ.)]
 16. Улезко-Строганова К.П. Микроскопическая диагностика в гинекологии. – Л.: Практическая медицина, 1926. [Ulezko-Stroganova KP. Mikroskopicheskaja diagnostika v ginekologii. Leningrad: Prakticheskaja medicina; 1926. (In Russ.)]
 17. Miwa I, Tamura H, Takasaki A, et al. Pathophysiologic features of "thin" endometrium. *Fertil Steril*. 2009;91(4):998-1004. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.029.
 18. Волкова Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. [Volkova EJu. Pregravidarnaja podgotovka zhenshin s narusheniem reproduktivnoj funkcii i "tonkim" jendometriem. [dissertation] Moscow; 2014. (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Эдуард Картович Айламазян — директор, академик РАН, заслуженный деятель науки, профессор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: iagmail@ott.ru.

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова — канд. мед. наук. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: gulyatolibova@mail.ru.

Edvard K. Aylamazyan — chief, academician, professor. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. E-mail: iagmail@ott.ru.

Gulruksor Kh. Tolibova — PhD, MD. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. E-mail: gulyatolibova@mail.ru.

■ **Адреса авторов для переписки** (*Information about the authors*)

Татьяна Георгиевна Траль — канд. мед. наук, врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** TTG2008@bk.ru.

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, член-корр. РАН, профессор, ученый секретарь. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Анна Алексеевна Цыпурдеева — канд. мед. наук, заведующая отделением оперативной гинекологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** tsypurdeeva@mail.ru.

Валерия Руслановна Родичкина — млад. науч. сотрудник лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** rolerus@mail.ru.

Игорь Моисеевич Кветной — д-р мед. наук, заслуженный деятель науки, профессор, руководитель отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

Tatyana G. Tral — PhD, MD, Pathologist, Head of Pathologist Laboratory, Department of Pathomorphology. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** TTG2008@bk.ru.

Igor U. Kogan — PhD, AM RAM, Scientific secretary. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

Mariya I. Yarmolinskaya — professor of Russian Academy of Sciences, leading research assistant of department of endocrinology of reproduction, Doctor of medical sciences, head of center "Diagnostics and treatment of endometriosis". FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott"; prof. Department of obstetrics and gynecology North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Anna A. Tsipurdeeva — MD, Head of Department of Operative Gynecology. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** tsypurdeeva@mail.ru.

Valeriia R. Rodichkina — junior research scientist of the Pathomorphology department. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** rolerus@mail.ru.

Igor M. Kvetnoy — MD, professor. Head of the Pathomorphology Department. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.